

## NEFROPATIA INDUZIDA POR CONTRASTE: MEDIDAS DE PREVENÇÃO

## CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY: PREVENTION STRATEGIES

Caroline Kaercher Kramer, Cristiane Bauermann Leitão, Luís Henrique Canani,  
Jorge Luiz Gross, Sandra Pinho Silveiro

## RESUMO

A nefropatia do contraste é definida como piora na função renal que se segue à administração de contraste intravenoso, tendo sido excluídas outras causas. A nefropatia do contraste manifesta-se, usualmente, como uma insuficiência renal aguda não oligúrica. Por definição, deve haver um aumento na creatinina basal de 25-50% ou um aumento superior a 0,5 mg/dl em 24-48 horas após o uso intravenoso de contraste, na ausência de outras causas de piora da função renal. As medidas de prevenção são baseadas na correção dos fatores que levam ao desenvolvimento da nefropatia do contraste e dividem-se em: escolha de agentes de contraste menos nefrotóxicos (não-iônicos) e utilização de doses menores; melhora no estado clínico do paciente com hidratação; uso de drogas que reduzam vasoconstrição renal e estresse oxidativo; e suspensão temporária de drogas com potencial nefrotóxico ou prejudiciais no caso de diminuição da filtração glomerular. A instituição de um protocolo com medidas preventivas em pacientes em risco e, especialmente, em diabéticos submetidos a contraste potencialmente nefrotóxico poderá reduzir a morbidade e custos associados ao seu desenvolvimento. A presente revisão tem o objetivo de descrever a definição e patogênese de nefropatia do contraste, enfatizando as principais recomendações de manejo para prevenir sua ocorrência.

**Unitermos:** Insuficiência renal aguda, nefropatia do contraste, uso de contraste, prevenção.

## ABSTRACT

Contrast-induced nephropathy is defined as worsening in renal function after administration of intravenous contrast and exclusion of other causes. Contrast-induced nephropathy is usually manifested as an acute non-oliguric renal failure. Cases of contrast-induced nephropathy are usually defined by a fixed (0.5 mg/dl) or proportionate (25-50%) rise in serum creatinine levels 24-48 hours after exposure to the contrast medium, in the absence of other causes of renal function impairment. Prevention strategies are based on the correction of factors leading to the development of contrast-induced nephropathy and are divided into choice of less nephrotoxic contrast (non-ionic); improvement in the patient's clinical status through hydration; use of drugs that reduce renal vasoconstriction and oxidative stress; and temporary suspension of drugs with nephrotoxic potential or that are harmful in case of reduced glomerular filtration. The development of a protocol with preventive strategies for risk patients, especially in diabetics submitted to potentially nephrotoxic contrast can reduce morbidity and associated costs to its development. This review aims at describing the definition and pathogenesis of contrast-induced nephropathy, focusing on the main management recommendations to prevent its occurrence.

**Keywords:** Acute renal failure, contrast-induced nephropathy, use of contrast, prevention.

Rev HCPA 2008;28(1)33-6

A nefropatia do contraste (NC) é definida como piora na função renal que se segue à administração de contraste intravenoso, tendo sido excluídas outras causas. A NC é a terceira causa de insuficiência renal aguda (IRA) em pacientes hospitalizados, ficando atrás apenas da IRA pré-renal e induzida por drogas (1).

O quadro clínico usual da NC é IRA não oligúrica. Por definição, deve haver um aumento na creatinina basal de 25-50% ou um aumento superior a 0,5 mg/dl em 24-48 h após o uso intravenoso de contraste na ausência de outras causas de piora da função renal (especialmente doença embólica e nefrotoxinas) (2). No exame comum de urina, podem ser observados cilindros granulosos, células epiteliais tubulares e proteinúria discreta e, na maior parte dos casos, baixa fração de excreção de sódio.

Apesar de normalmente haver reversão do quadro em 7 a 10 dias, foi descrito algum grau de lesão residual em 30% dos casos de NC (3). Além disso, foi demonstrado, em estudo retrospectivo observacional, que pacientes hospitalizados apresentaram maior mortalidade (34 vs. 7%;  $P < 0,001$ ) em comparação com o grupo sem NC (4).

Nos pacientes diabéticos, a NC merece especial atenção. Em estudo avaliando 1.575 pacientes diabéticos submetidos à intervenção coronariana percutânea, foi evidenciado o aparecimento de NC em 15% dos pacientes sem doença renal prévia e em 27% dos pacientes já com creatinina alterada antes do procedimento (5). Além disso, a presença de NC foi preditora independente de mortalidade em 1 ano.

Dada à elevada prevalência e potencial de gravidade da NC, justifica-se a implementação de medidas de prevenção eficazes baseadas na patogênese da injúria renal causada pelo uso de agentes de contraste.

## PATOGÊNESE

A NC apresenta-se como resultado de combinação sinérgica entre lesão tubular renal por toxicidade do contraste e isquemia medular renal. A injeção do contraste, além do seu efeito tóxico direto sobre o túbulo renal, altera fatores que regulam a hemodinâmica renal como prostaglandinas, óxido nítrico e adenosina, podendo levar à isquemia associada (2,6).

Foi demonstrado que virtualmente todos os pacientes apresentam diminuição da filtração glomerular após a administração de contraste endovenoso (7). Entretanto, verificou-se que o aparecimento de NC depende da presença de fatores de risco associados, como idade acima de 75 anos, situações de diminuição do volume circulante (insuficiência cardíaca, cirrose, desidratação), creatinina prévia alterada, uso de altas doses de contraste, uso de drogas nefrotóxicas (como aminoglicosídeos e antiinflamatórios não-esteróides) e presença de diabetes melito (DM). A presença de creatinina prévia alterada em pacientes com ou sem DM é o fator preditor mais importante de NC (7,8).

### MEDIDAS DE PREVENÇÃO

As medidas de prevenção são baseadas na correção dos fatores que levam ao desenvolvimento da NC, sendo divididas em: escolha de agentes de contraste menos nefrotóxicos e doses menores; melhora no estado clínico do paciente com hidratação; uso de drogas que reduzem vasoconstrição renal e estresse oxidativo; e suspensão temporária de drogas com potencial nefrotóxico ou prejudiciais no caso de queda na filtração glomerular.

#### *Escolha do tipo de contraste e doses preconizadas*

Os tipos de contrastes dividem-se em contrastes de primeira geração ou alta osmolaridade (apresentam osmolaridade entre 1.400 e 1.800 mOsm/kg), segunda geração ou baixa osmolaridade (osmolaridade entre 550 e 880 mOsm/kg), sendo o primeiro grupo chamado de iônicos, e o segundo de não-iônicos. Ainda existe um terceiro grupo de agentes, que é isoosmolar em relação ao plasma com osmolaridade de 290 mOsm/kg (9,10).

Estudos avaliando diferentes tipos de contrastes demonstram que sua toxicidade se relaciona com o grau de osmolaridade apresentado pelos agentes, sendo os isoosmolares os agentes menos tóxicos, seguidos pelos de baixa osmolaridade e após pelos de alta osmolaridade (7,11). Recentemente, uma metanálise avaliou o efeito do uso dos contrastes isoosmolares em relação aos de baixa osmolaridade. Observou-se menor incidência de NC com uso de contraste isoosmolar em pacientes com DM – razão de chances (RC): 0,29 (IC 0,03-2,86),  $P = 0,03$ , especialmente naqueles com insuficiência renal crônica – RC: 0,20 (IC 0,06-0,6),  $P < 0,001$  (12).

Quanto à dose a ser administrada, volumes maiores do que 5 mL/kg divididos pela creatinina sérica (mg/dL) estão associados ao desenvolvimento de NC com necessidade de tratamento dialítico e, portanto, deve-se sempre que possível administrar doses menores que esse valores em pacientes de alto risco (13).

Deve-se ter especial atenção nos pacientes que necessitem realizar exames contrastados sequencialmente. Nesse caso, a dose total deve ser calculada através da soma de doses utilizadas nos procedimentos isoladamente. Caso a dose cumulativa ultrapasse os valores descritos acima, um dos exames deverá ser postergado, tendo sempre em mente a relação risco-benefício individualizada, especialmente em pacientes de alto risco.

Ainda em relação ao tipo de exame e contraste, a realização de ressonância magnética com o uso de gadolínio apresenta menor incidência de NC (8). Entretanto, já foi relatada ocorrência de NC em pacientes de alto risco com o uso de gadolínio (8). Além disso, o uso de gadolínio está associado à fibrose sistêmica nefrogênica, doença em que ocorre fibrose em vários tecidos (pele, pulmão, musculatura esquelética, coração, diafragma, etc) por acúmulo de colágeno. Até o momento não é conhecido o mecanismo dessa doença grave, porém sua ocorrência é maior em pacientes já com acometimento renal previamente ao uso de gadolínio (9).

#### *Hidratação*

A hidratação prévia ao procedimento parecer ser a medida mais eficaz na prevenção da NC. Vários ensaios clínicos randomizados comprovam a eficácia da hidratação na prevenção da injúria renal, sendo o melhor regime de hidratação a infusão de cloreto de sódio a 0,9% 1 mL/kg/h por 24 horas, iniciado 12 horas antes do procedimento (6,8). A hidratação com solução salina isotônica mostrou-se mais eficaz que a utilização de soluções a 0,45% (15), e também em estudos mais consistentes que o único ensaio clínico avaliando a alcalinização urinária com infusão de bicarbonato de sódio (16).

Em pacientes ambulatoriais, a hidratação oral pode ser realizada, devendo-se orientar a ingestão mínima de 2 litros de água ou outros líquidos 12 horas antes do procedimento (6). Pode ser recomendada a ingestão de solução de cloreto de sódio a 0,45%, 2 litros, 12 horas antes do procedimento para estimular a diurese.

#### *Fármacos*

Várias medicações com potencial de reduzir a incidência da NC já foram estudadas, como diuréticos, bloqueadores do canal de cálcio, dopamina, fedolnopam e teofilina. Nenhuma delas, no entanto, apresenta evidência suficiente de benefício e não são indicadas para esse fim (6).

O uso da acetilcisteína como parte de medidas de prevenção da NC já foi bastante estudado. Entretanto, os resultados dos ensaios clínicos e mesmo de metanálises são contraditórios (6,8). Em metanálise avaliando o uso de acetilcisteína nas doses de 600 mg 12/12 h via oral e endovenosa, com início de uso 12 horas antes e no dia do procedimento, não foi demonstrado benefício (17). O mesmo resultado negativo foi observado em estudos avaliando pacientes com DM (18). Entretanto, em recente metanálise, o uso de acetilcisteína foi renoprotetor, devendo-se ressaltar que os estudos avaliados incluíram em sua maioria pacientes renais crônicos (19). Assim, como praticamente não há efeitos adversos e apresenta baixo custo, alguns autores preconizam seu uso, especialmente via oral.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS PARA PREVENÇÃO DA NEFROPATIA DO CONTRASTE

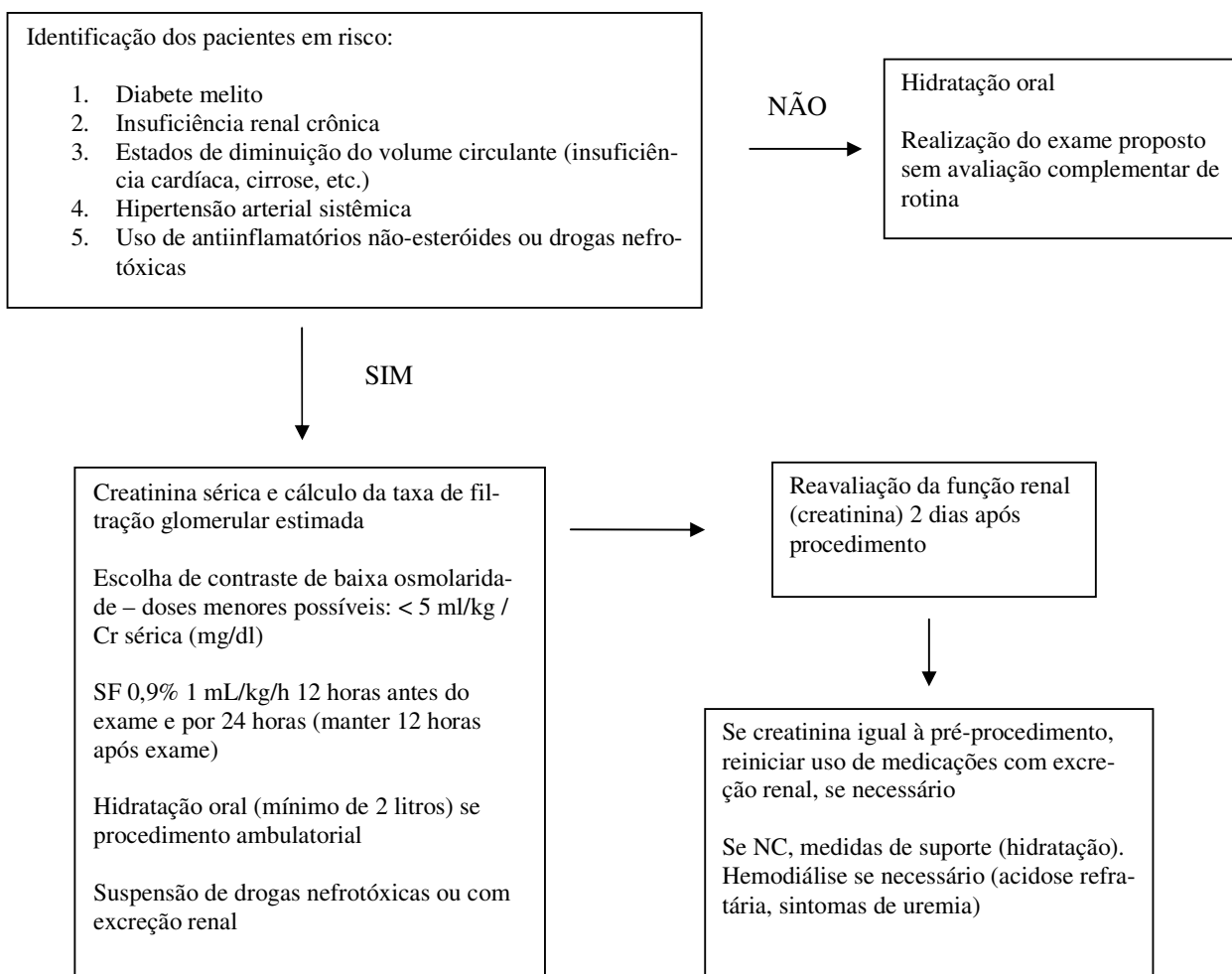
As recomendações atuais no manejo da NC preconizam inicialmente o reconhecimento dos pacientes de risco através de história clínica. Naqueles pacientes com risco identificado pela anamnese (história de insuficiên-

cia cardíaca, insuficiência renal prévia, cirrose, uso de drogas nefrotóxicas, DM, etc.), deve ser dosada a creatinina sérica pré-procedimento e estimada a taxa de filtração glomerular (TFG), pela fórmula de Cockcroft Gault:  $clearance$  de creatinina (ml/min) =  $(140 - idade) \times peso / (72 \times creatinina\ sérica) \times 0,85$  (se mulher) (20); ou pela equação recomendada pela National Kidney Foundation, que é a *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD):  $TFG\ estimada\ (ml/min/1,73\ m^2) = 175 \times creatinina\ sérica^{-1,154} \times idade^{-0,203} \times 0,742$  (se mulher)  $\times 1,210$  (se afrodescendente) (20). Calculadores para estimar a TFG estão disponíveis on-line (mdrd.com). Em pacientes com filtração glomerular menor que 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, especialmente em combinação com fatores de risco, deve-se considerar a realização de outro método de imagem ou exame diagnóstico. Ainda, deve-se optar pelas menores doses do contraste e, se estiver disponível, o uso de contrastes de baixa osmolaridade. A hidratação com solução

salina 1 ml/kg/h com início 12 horas antes do procedimento deve ser realizada e, nos casos de exames ambulatoriais, deve-se orientar a hidratação oral com ingestão de líquidos (mínimo de 2 litros) (Figura 1). hidratação deve ser mantida por 12 horas após o procedimento.

Especial atenção deve ser dada ao uso de medicações nefrotóxicas ou, no caso dos pacientes diabéticos, à suspensão do uso de metformina na noite anterior ao procedimento, baseada na farmacocinética da droga e no curso na NC, pois 90% da metformina é eliminada em 12 horas e a queda da filtração glomerular na NC não ocorre imediatamente após o uso do contraste (21). As medicações com excreção renal devem ser reintroduzidas após nova avaliação da creatinina sérica aproximadamente 2 dias após o procedimento.

Pacientes de baixo risco não necessitam avaliação da função renal de rotina.



**Figura 1** - Protocolo de prevenção da nefropatia induzida por contraste (NC).

## REFERÊNCIAS

1. Hou SH, Busushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med.* 1983;74:243-8.
2. Murphy SW, Barret BJ, Parfrey P. Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:177-82.
3. Porter GA. Contrast-associated nephropathy. *Am J Cardiol.* 1989;64:22E-6E.
4. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality: a cohort analysis. *JAMA.* 1996;275:1498-4.
5. Nikolsky E, Mehran R, Turcot D, et al. Impact of chronic kidney disease on prognosis of patients with diabetes mellitus treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2004;94:300-5.
6. Barret BJ, Parfrey PS. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med.* 2006;354:379-86.
7. Katholi RE, Taylor GJ, McCann WP, et al. Nephrotoxicity from contrast media: attenuation with theophylline. *Radiology.* 1995;195:17-22.
8. Up to Date. Disponível em: <http://www.uptodate.com>. Acesso em: abril 2008.
9. Kuo P, Kanal E, Abu-Alfa A, Cowper S. Gadolinium-based MR contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. *Radiology* 2007; 242:647-49.
10. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med.* 2003;348:491.
11. Sandler CM. Contrast-agent-induced acute renal dysfunction--is iodixanol the answer? *N Engl J Med.* 2003;348:551-3.
12. Barret BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology.* 1993;188:171-8.
13. McCullough PA, Bertrand ME, Brinker JA, Stacul F. A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:692-9.
14. Freeman RV, O'Donnell MO, Share D, et al. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol.* 2002;90:1068-73.
15. Mueller, C, Buerkle, G, Buettner, HJ, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med.* 2002;162:329-36.
16. Merten, GJ, Burgess, WP, Gray, LV, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:2328-34.
17. Zagler A, Azadpour M, Mercado C, Hennekens CH. N-Acetylcysteine and contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 13 randomized trials. *Am Heart J.* 2006;151:140-5.
18. Coyle LC, Rodriguez A, Jeschke RE, Simon-Lee A, Abbott KC, Taylor AJ. Acetylcysteine in diabetes: a randomized study of acetylcysteine for the prevention of contrast nephropathy in diabetics. *Am Heart J.* 2006;151:1032e9-1032e12.
19. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Bernstein S, Carlos RS. Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med.* 2008; 148:284-94.
20. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003;139:137-47.
21. Gross JL, Friedman R, Silveiro SP. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med.* 2006;354:1853-5.